



LES REGLES DE REPARTITION ET D'ATTRIBUTION DES GREFFONS RENAUX EN FRANCE

Dr HIESE - Département médical et scientifique EfG - PARIS

Il y a plus de candidats en attente de transplantation que d'organes disponibles. C'est cette situation de pénurie de fait qui a conduit à établir des registres de candidats à la greffe, les listes d'attente, et à élaborer des règles de répartition et d'attribution des organes prélevés chez les sujets en état de mort cérébrale. En France, si l'on prend l'exemple de la greffe rénale¹, il y a plus de trois fois plus de malades à greffer que de transplantations réalisées annuellement (1924 greffes pour 7169 candidats en 2000), et les durées d'attente dépassent couramment plusieurs années (la médiane nationale d'attente est de 14,4 mois et la proportion de malades en attente prolongée de plus de 5 ans dépasse 16 %). Ceci signifie que lorsqu'un organe est transplanté, un autre malade n'en bénéficie pas, au détriment de sa qualité de vie, de sa santé voire de sa vie. C'est un choix éthique difficile, car il faut confronter des critères basés sur l'efficacité médicale et l'équité qui sont par essence deux principes contradictoires.

Certains malades doivent recevoir un greffon en urgence et d'autres un greffon particulier et parfois unique, par exemple entièrement histocompatible pour les "hyperimmunisés". Ceci justifie qu'existe, même s'il y avait abondance, un mode élaboré de distribution des organes qui fonctionne dans une aire géographique la plus large possible. Il faut trouver de plus la meilleure adéquation possible entre l'activité de prélèvement, le nombre et le type de malades candidats, et l'activité de greffe, dans un espace défini où s'opèrent des échanges de greffons. Enfin, c'est le souci des agences de distribution d'organes comme l'Etablissement français des Greffes, il s'agit de ne perdre aucun greffon au cours d'un processus guidé et arbitré par des règles et des contraintes logistiques parfois extrêmement contraignantes.

LES CRITERES D'ATTRIBUTION D'UN GREFFON A UN MALADE

Quel que soit le système d'attribution utilisé, qu'il soit appliqué par l'homme ou l'ordinateur, et quel que soit le caractère contraignant de ce système, les facteurs qui entrent en compte pour l'attribution d'un organe sont universels. Il faut toutefois distinguer la situation qui s'applique à la transplantation d'un organe "vital" (cœur, foie, poumon) de celle qui s'applique à la greffe rénale.

En transplantation rénale, greffe rarement "vitale", les critères immunologiques d'appariement donneur-receveur (compatibilité HLA) ont été considérés comme base des systèmes de répartition par les transplantateurs il y a plus de 30 ans. Malgré une large remise en cause de leur influence à la lumière de l'amélioration générale de l'efficacité et de la tolérance des traitements immunosuppresseurs, ils demeurent importants. La plupart des organisations de régulation accordent une "priorité universelle" aux malades parfaitement compatibles (0 incompatibilités HLA A, B, DR). Ils utilisent à des degrés divers la compatibilité HLA dans leurs systèmes de répartition. Le degré d'immunisation, censé représenter l'obstacle essentiel d'accès à la greffe, est un critère important, mais il est moins objectif qu'il n'y paraît, notamment en raison de l'absence de définition standardisée. De plus, l'influence de ce critère varie avec son interaction avec la fréquence du groupe ABO et celle des groupes HLA du patient. C'est pourquoi des modélisations effectuées par Eurotransplant ont permis de définir les concepts de "matchabilité" et de "probabilité de mismatch" qui prennent mieux en compte la probabilité réelle d'accès à la greffe d'un malade dans un pool de donneurs donné, en fonction de ses caractéristiques immunologiques. La durée d'attente, prise en compte au mieux

au début de l'épuration extra-rénale, est le critère d'attribution le plus sensible en transplantation rénale. Enfin d'autres critères peuvent intervenir, comme l'appariement selon l'âge (ou les facteurs de co-morbidité cardiovasculaire) du donneur et l'âge du receveur, l'appariement selon l'index de masse corporelle (ou le poids) voire le sexe du donneur et du receveur, l'appariement selon les caractéristiques virales respectives du donneur et du receveur. La complexité du modèle s'est encore accrue, parce que depuis plusieurs années la qualité fonctionnelle des greffons prélevés chez des donneurs de plus en plus âgés tend à se dégrader. Ce fait impose de réviser les modes de répartition traditionnels, et d'adapter la répartition aux caractéristiques fonctionnelles des organes. Enfin, bien des facteurs non-médicaux interviennent, et on connaît par exemple l'importance de la motivation des malades.

LES DIFFERENTES METHODES DE REPARTITION DES ORGANES

Même si *in fine* un greffon est toujours attribué à un patient donné, il y a deux grands modes de répartition possibles des greffons : à une équipe qui se charge de l'attribuer, ou directement à un malade.

Le greffon prélevé peut être réparti dans une équipe, soit à proximité du lieu de prélèvement (répartition "locale"), soit par un système de tour de rôle. L'équipe a la responsabilité de l'attribution à l'un des malades de sa propre liste en fonction des critères qui lui semblent les meilleurs.

Cette méthode se base d'abord sur une conception qui prévaut largement parmi les praticiens de la transplantation : attribuer un greffon est une décision médicale complexe, "floue", basée sur d'innombrables critères qui ne peuvent pas tous être modélisés. Cette responsabi-

lité doit être celle des médecins ou des chirurgiens en charge de la greffe, d'ailleurs les mieux placés lorsqu'il s'agit de déterminer la gravité de l'état clinique du patient. Un argument supplémentaire est le caractère incitatif au prélèvement d'une transplantation réalisée localement, au bénéfice d'un malade inscrit dans le centre où s'est effectué le prélèvement. Enfin, ce qui est particulièrement valable dans le cas de prélèvements d'organes "limites", l'attribution locale permet de raccourcir la durée d'ischémie froide, facteur pronostique déterminant.

En revanche, on peut reprocher à ce système son caractère arbitraire et une certaine opacité, notamment vis-à-vis des pouvoirs publics et des associations de malades. Par ailleurs, même si une décision individuelle d'attribution peut s'avérer parfaitement fondée, elle peut s'opposer sur le plan médical et celui de l'équité, aux intérêts de santé publique d'une communauté de candidats à la greffe au-delà de l'échelon d'une équipe : région, nation, voire groupe de nations comme la zone Eurotransplant. L'Organisation Mondiale de la Santé insiste pour que l'accès à la greffe soit équitable à l'échelon de chaque nation, quelles que soient la race, les opinions, la religion et les ressources financières des malades. L'absence de règles claires d'attribution empêche d'appliquer des actions qui pourraient, en fonction d'objectifs définis au préalable, avoir un effet positif sur l'efficacité de l'appariement greffon-receveur (et donc les résultats de la greffe), et l'équité d'accès à la greffe.

La méthode d'attribution "équipe" est acceptable s'il n'y a pas de pénurie ; elle est également adaptée aux greffes dans lesquelles l'ischémie doit être la plus courte possible, comme la transplantation cardiaque ou pulmonaire. Un avatar de ce type de répartition est le système de "tour d'équipes", largement utilisé en France pour l'attribution des greffons dans certaines régions. Il ne prend en compte ni l'inégalité du nombre de malades inscrits, ni l'inégalité d'accès aux greffons, ni les différences entre les capacités des équipes. Il n'a qu'une justification politique : équilibrer l'activité de prélèvement et de greffe entre les équipes et génère de grandes injustices entre les malades, même s'il est assorti de facteurs de pondération.

Le mode de répartition "au malade" ou attribution directe centralisée est basée sur les besoins d'une plus grande équité et d'une parfaite transparence vis-à-vis du public et des autorités de santé. Elle est la seule méthode de gestion des malades urgents et des malades ayant des difficultés pour obtenir un greffon. Il s'agit par exemple des hyperimmunisés en transplantation rénale qui doivent avoir accès à un "pool" de donneurs très large, à l'échelon national voire international. Mais comment s'effectue le choix du patient, dans un tel principe de répartition ? N'abandonne-t-on pas dans ce système rigide, la souplesse de l'attribution et son caractère de décision médicale ? C'est le cas du système traditionnel d'algorithme, utilisé en France depuis des lustres pour la distribution de certains reins dans certaines régions : il consiste en l'application d'un choix hiérarchique utilisant des critères simples : le plus grand nombre d'identités HLA entre donneur et receveur, puis à égalité de compatibilité le taux décroissant d'anticorps anti-HLA, puis à taux d'anticorps équivalent, la durée d'attente décroissante. L'ordinateur est utilisé ici pour avoir une fonction de filtrage (pour maintenir la compatibilité stricte ABO ou définir un niveau minimal d'histocompatibilité pour les hyperimmunisés par exemple), puis de simple tri séquentiel avec une édition d'une liste de malades. Si le critère utilisé comme première clé de tri reste valide, le système fonctionne, mais si sa pertinence médicale et scientifique diminue, comme pour le nombre d'identités HLA, il perd sa justification première.

L'ORGANISATION TERRITORIALE DE LA DISTRIBUTION DES ORGANES EN FRANCE

L'Etablissement français des Greffes s'appuie sur un découpage territorial en six Inter-régions² : Nord, Est, Centre-Est/La Réunion, Sud, Ouest, et Ile-de-France/Les Antilles. (figure 1, page 55).

Au sein de chaque Inter-région, un Service de Régulation et d'Appui³ de l'Etablissement français des Greffes collabore étroitement avec les personnels hospitaliers qui prennent en charge des

donneurs potentiels ainsi qu'avec les équipes médico-chirurgicales de greffe. Il assure la répartition et l'attribution des greffons prélevés au niveau de cette inter-région. Le Service de Régulation et d'Appui national, situé à Paris, assure la répartition et l'attribution des greffons distribués à l'échelon national.

Réparties dans chaque inter-région, 45 équipes médico-chirurgicales de greffe rénale adulte et/ou pédiatriques prennent en charge les candidats à la greffe qu'elles inscrivent sur la Liste Nationale d'Attente. Elles assurent la réalisation de l'intervention chirurgicale et le suivi médical des malades après la greffe.

Les greffons prélevés sont répartis au sein de l'un des quatre échelons de distribution des organes : l'échelon local, c'est-à-dire une ou plusieurs équipes de greffes associées au centre de prélèvement ; l'échelon inter-régional, c'est-à-dire les équipes de greffe de l'inter-région de prélèvement, l'échelon national et l'échelon international.

REPARTITION ET ATTRIBUTION DES GREFFONS RENAUX : LES TEXTES REGLEMENTAIRES ET LEUR APPLICATION

Dès le début de l'essor de la transplantation rénale, dans les années 1970, les professionnels impliqués dans cette activité : néphrologues, urologues et surtout immunologistes réunis dans l'association France - Transplant ont établi des règles de répartition. Ces règles avaient pour objectif essentiel d'optimiser les résultats de la greffe en promouvant une politique de compatibilité HLA optimale entre donneur-receveur, alors que les traitements immunosuppresseurs n'étaient pas aussi efficaces qu'à l'heure actuelle. Ces règles se sont progressivement enrichies, notamment lors de la régionalisation de la transplantation en 1987, mais il n'avait pas été jugé nécessaire d'inscrire leur corpus dans la législation. Les modifications étaient décidées en collèges de transplantateurs représentant les équipes de façon annuelle.

A la création de l'Etablissement français des Greffes en 1994, le législateur a chargé cette nouvelle agence "d'établir et de soumettre à homologation par arrêté du ministre chargé de la santé, les règles de répartition et d'attribution des greffons". Pendant deux ans s'est déroulée une large consultation publique, basée sur une réflexion sociétale, qui a permis d'aboutir à la promulgation le 6 novembre 1996 de l'arrêté homologuant les règles de répartition et d'attribution des greffons prélevés chez des sujets décédés.

Les bases du système échafaudé reprennent dans une large mesure les pratiques antérieures. Elles se fondent sur la hiérarchie des échelons d'attribution (national, inter-régional et local), sur l'établissement de catégories prioritaires au sein de chaque échelon, sur des possibilités de dérogation, et enfin sur la possibilité de recours à des collègues d'experts lors de certaines demandes de priorité ou de dérogations.

L'arrêté énonce les grands principes, notamment l'égalité des chances et l'efficacité ; il détermine des règles communes et pour chaque organe des règles spécifiques. Les modalités d'applications de cet arrêté sont décidées par le Directeur Général de l'Etablissement après avis de son Conseil Médical et Scientifique. Elles peuvent être modifiées en cas de nécessité (notamment un progrès médical) dans les mêmes conditions. L'Etablissement rédige un "guide pratique" décrivant les procédures d'application des règles de l'arrêté et de ses modalités d'application. Enfin, à l'échelon inter-régional, à l'initiative des équipes de greffes des inter-régions et des services de régulation et d'appui, des modalités inter-régionales de répartition des greffons peuvent être proposées, soumises à l'avis du Conseil Médical et Scientifique, et appliquées après décision du Directeur Général.

Les règles communes définissent d'une part le principe général de la greffe en stricte compatibilité ABO (notamment un malade de groupe sanguin A ou B ne pourra pas recevoir, sauf dérogation, un greffon de groupe O), d'autre part des catégories prioritaires à l'échelon national : les malades "urgents" dont la vie est menacée à très court terme, les malades dont la probabilité d'accès à la

greffe est très faible, et enfin les enfants de moins de 16 ans.

Les règles spécifiques à la répartition des reins précisent d'abord, reprenant pour partie les principes de règles communes, 4 catégories de priorités nationales :

- Les "super-urgences". Il s'agit notamment des malades pour lesquels la poursuite de la dialyse est rendue impossible, par exemple en raison de l'épuisement de possibilités d'abord vasculaire.
- Les malades hyperimmunisés, possédant plus de 80 % d'anticorps anti-HLA dans le sérum. La greffe s'effectue dans le respect de la stricte identité ABO.
- Les malades "full match", ayant une compatibilité HLA parfaite avec le donneur.
- Les enfants de moins de 16 ans, pour les greffons prélevés chez des donneurs de moins de 16 ans.

Après l'application de ces priorités nationales, trois catégories de priorités s'exerçant à l'échelon inter-régional sont définies :

- Les greffes combinées d'organes différents (multi-greffes), à l'exclusion des greffes rein-pancréas
- Les malades "immunisés de groupe rare", chez lesquels la priorité est sollicitée au cas par cas par le médecin du centre de transplantation d'inscription.
- Enfin, les malades de moins de 16 ans, pour les greffons de donneurs âgés de 16 à 30 ans.

Dans le cas des "super-urgences" et des priorités "immunisés de groupe rare", c'est l'équipe clinique qui sollicite le placement d'un malade inscrit dans l'une de ces catégories. L'Etablissement français des Greffes qui reçoit cette demande sollicite l'avis de trois experts du collège rein-pancréas qui statuent à la majorité sur la recevabilité de la demande. Dans le cas des malades "immunisés de groupe rare", des simulations sont effectuées pour quantifier la difficulté d'accès à la greffe du malade. Une dérogation à la règle de l'appariement ABO peut être également sollicitée pour ces malades.

Pour l'année 2000, 119 greffons (6,1 % des greffes) ont été attribués et transplantés à des malades entrant dans l'une de catégories prioritaires à l'échelon national (dont 53 priorités nationales

pédiatriques), et 66 (3,4 % des greffes) à des malades prioritaires à l'échelon inter-régional dont 20 enfants et 42 greffes combinées, pour l'essentiel des doubles greffes rein-foie. Ceci signifie que plus de 90 % des greffons sont transplantés à des malades n'entrant pas dans le cadre des priorités nationales ou inter-régionales.

Lorsqu'un greffon prélevé chez un donneur n'est pas attribué à un malade entrant dans l'une des 7 catégories prioritaires énumérées plus haut, sa modalité de répartition dépend de l'inter-région et du lieu de prélèvement. Il est en effet assujéti aux modalités de répartition qui varient selon les 7 inter-régions EfG (regroupées en 6 inter-régions en 2001 après la fusion des deux régions Sud-Est et Sud-Ouest en une Inter-région Sud). Globalement, environ 60 % des greffons sont répartis à des équipes qui l'attribuent à un malade (greffons "locaux" dans la plupart des cas ou attribution par un système de tour dans la région Nord et la région Centre Rhône-Alpes). Environ 35 % sont attribués directement à un malade par un système algorithmique basé sur la compatibilité HLA décroissante. C'est notamment le cas dans la région Ile de France, dans laquelle plus de la moitié des greffons prélevés est répartie selon ce système.

CONCLUSION

Le système français de répartition et d'attribution des greffons rénaux est un système mixte, basé sur l'attribution par l'équipe pour plus de la moitié des greffons, des règles inter-régionales diverses pour une autre grande part, et des priorités qui s'appliquent à moins de 10 % des greffons.

Bien que pragmatique et atteignant son objectif d'efficacité, la question est posée d'une évolution vers un système analogue à celui d'Eurotransplant, notamment dans le but de tendre vers une meilleure égalité des chances des malades d'accès à la greffe.

1. Rapport annuel de l'Etablissement français des Greffes, 2000

2. Inter-Région : c'est un bassin de population qui regroupe plusieurs départements. C'est à l'intérieur de ces zones que sont répartis la plupart des organes qui y sont prélevés.

3. Service de Régulation et d'Appui (SRA). C'est au niveau de chaque Inter-Région, le service déconcentré de l'Etablissement français des Greffes, dans lequel travaillent plusieurs médecins coordonnateurs.

ORGANISATION TERRITORIALE 2001

